

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division d'immunologie et allergie
Policlinique de médecine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur Jean FABRE

ETUDE DE CERTAINES FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES ET DE LEUR ROLE DANS LA DEFINITION DE L'ATOPIE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Pierre JOYE

de

MONTAGNY—LES—MONTS (Fribourg)

Thèse No 3555

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545929_0039

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine
Division d'immunologie et allergie
Policlinique de médecine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur Jean FABRE

ETUDE DE CERTAINES FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES ET DE LEUR ROLE DANS LA DEFINITION DE L'ATOPIE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Pierre JOYE

de

MONTAGNY—LES—MONTS (Fribourg)

Thèse No 3555

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Fabre et du docteur Jean-Pierre Girard, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 décembre 1976

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3555



A Monsieur le professeur Jean Fabre, Directeur de la Policlinique de médecine, l'assurance de ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans son Service et pour le soutien qu'il m'a témoigné.

Je tiens particulièrement à exprimer ma vive reconnaissance au Docteur Jean-Pierre Girard, chef de la Division d'allergie, qui m'a inspiré cette thèse et qui l'a guidée tout au long de son élaboration.

Que le Docteur Michel Jeannet, chef du Laboratoire d'histo-compatibilité, trouve ici mes remerciements chaleureux pour son aide indispensable et ses conseils précieux.

Les IgE représentent une classe distincte d'immunoglobulines qui jouent un rôle important dans les maladies atopiques et certaines infections parasitaires. C'est la découverte de myelomes IgE, dont la protéine présente de nombreuses similitudes avec les anticorps réaginaires (1,2,3), qui a permis le développement d'études importantes concernant les propriétés moléculaires et cellulaires des anticorps réaginaires (3,4,5).

Laissant de côté les études de structure de l'immunoglobuline E, les propriétés biologiques et immunologiques de cette globuline seront rapidement revues, ainsi que certains facteurs qui modulent la régulation de sa synthèse.

Fonction biologique des immunoglobulines E

Les effets pathologiques des complexes antigènes-réagines sont connus pour se dérouler en l'absence de fixation du complément (6). Toutefois, récemment, une voie alterne de fixation du complément a été démontrée pour des systèmes antigènes-anticorps qui n'activent pas la séquence normale. Ce sont Jshizaka et coll. (7) qui ont pu prouver que des IgE aggrégées fixaient le complément humain ou de cobaye ce que la même dose d'IgE monomérique était incapable de faire. Comparant l'activité des fragment Fc et Fab obtenus par digestion de la molécule à la papaine ou la pepsine, ces auteurs ont observé un pouvoir fixateur beaucoup plus marqué pour les fragments Fc aggrégés. Il est intéressant de noter que ces fragments Fc étaient incapables de fixer les facteurs C₁, C₄ et C₂ alors que les derniers

composants du complément de C_3 à C_9 l'étaient. Enfin ces auteurs ont noté que les Fc aggrégés étaient capable de convertir le pro-activateur C_3 en activateur C_{3A} (8). Il est pour l'instant difficile d'évaluer l'importance de cette découverte en pathologie allergique. En effet la formation d'aggrégats d'IgE est un système artificiel qui ne se rencontre guère in vivo. Il serait à cet égard intéressant de déterminer la taille minimum de complexes antigènes-IgE susceptible d'activer la séquence tardive du complément et de déterminer l'activation des facteurs $C_3 - C_9$ dans certains problèmes cliniques aigus.

Anticorps IgE et cellules cibles

La propriété biologique la plus importante des anticorps IgE est de se fixer; donc de sensibiliser certains tissus. Des études faites, soit au moyen d'anticorps anti-IgE marqués ou par microscopie électronique, indiquent avec certitudes que les basophiles sanguins ainsi que les mastocytes tissulaires sont les cellules cibles caractéristiques des anticorps IgE. Ces deux types de cellules renferment dans leur cytoplasme les granules métachromatiques stockant l'histamine. Si l'on fait agir sur ces cellules un serum anti-IgE ou un antigène auxquels elles sont sensibilisées, il se produit une libération rapide et importante d'histamine (9) comme l'indique la Table 1, utilisant une préparation concentrée de basophiles humains (20 - 30 % de basophiles et de cellules mononucléaires). Il apparait immédiatement, toutefois, que les conditions de libération ne sont pas les mêmes avec

les deux agents en question. En effet, il existe une relation dose - effet entre l'histamine libérée et la concentration du serum anti-IgE. En revanche, une dose optimale d'antigène est nécessaire pour obtenir le maximum d'histamine libérée par les basophiles. Selon Jshizaka et coll. (10) la libération de SRS-A obéit à un même schéma biologique.

Toutefois, récemment Parish (11) a montré qu'une IgG (probablement IgG₂) était capable de sensibiliser des basophiles humains et de libérer de l'histamine en présence d'anticorps anti-IgG. Cet auteur pense que ce type d'anticorps peut éventuellement jouer un rôle dans la pathogénie des asthmes à précipitines. Cette hypothèse toutefois demande à être démontrée.

Les travaux d'Jshizaka et coll. (12) ont analysé, par les basophiles traités au serum anti-IgE, le nombre de molécules d'IgE fixées sur chaque basophile. Le résultat est intéressant. Tout d'abord le nombre de molécules d'IgE fixées est très variable selon les sujets allant de quelques milliers à plus de 40000. Il n'est pas très différent chez les sujets atopiques et les non-atopiques. Enfin il ne semble pas y avoir de relations entre la concentration des récepteurs à IgE sur les basophiles et le taux sérique de cette immunoglobuline. Cette analyse laisse toutefois de nombreux problèmes non résolus. Par exemple, y a-t-il chez les atopiques une relation entre la sévérité des symptômes et l'importance de la charge en IgE de leurs basophiles. Enfin en admettant l'hypothèse d'un nombre génétiquement déterminé de récepteurs IgE à la surface des basophiles, on pourrait envisager

la possibilité de taux élevés d'IgE sériques particulièrement chez les sujets qui n'ont que peu de récepteurs cellulaires. Il apparaît de ces constatations que c'est probablement au niveau des cellules cibles que devrait se faire la véritable mesure de la sensibilité des sujets atopiques. Comme l'a montré Aas (13), l'intensité d'une manifestation d'hypersensibilité au niveau d'un organe donné dépend plus de la concentration des IgE fixées aux cellules cibles que de la quantité d'IgE circulantes ainsi que de la capacité totale de saturation.

Rôle et fonction clinique des IgE

Si l'on considère la distribution des plasmocytes producteurs d'IgE (Table 2) il apparaît immédiatement que ces cellules sont fortement prédominantes dans les formations lymphoïdes du carrefour bucco-pharynge ainsi que dans les muqueuses bronchique et gastro-intestinale. Cette description indique dans une certaine mesure la nature des organes de choc dans lesquels une manifestation allergique a de fortes chances de se dérouler. C'est à dire que les muqueuses nasales, respiratoires et gastro-intestinales seront vraisemblablement le siège de la majorité des manifestations à médiation réaginique. Il faut bien entendu inclure la peau parmi ces tissus privilégiés. Ce tableau des organes formateurs d'IgE correspond assez bien, anatomiquement, à tous les tissus en contact direct avec le milieu externe. A ce titre, le système immunologique à médiation réaginique peut être considéré comme un appareil immunologique exocrine.

Toutefois, un syndrome majeur, lié à la production d'anticorps réaginaires, semble échapper à cette classification. Il s'agit du shock anaphylactique. On admet, dans ce cas, qu'un petit nombre d'anticorps réaginaires à forte affinité suffit à déclencher la symptomatologie. Or celle-ci est essentiellement vasculaire dans sa première phase, avec secondairement, éventuellement, une participation respiratoire et gastro-intestinale. Une étude échelonnée sur 3 ans nous a permis d'analyser 12 cas de shocks anaphylactiques, la plupart médicamenteux. Les résultats de cette étude, illustrés dans la Table 3, montrent un taux élevé d'IgE sérique dans 2 cas seulement. En revanche, dans les 24 heures qui suivent le début des symptômes, la plupart des basophiles circulants sont partiellement dégranulés et le nombre total des plaquettes sanguines circulantes diminue parfois dans des proportions considérables. On peut donc considérer le shock anaphylactique comme une manifestation systémique endogène, dont la pathogénie est liée à la sensibilisation des basophiles avec vraisemblablement un effet vasculaire de la sérotonine, libérée des plaquettes sanguines.

De très nombreuses études se sont attachées à la détermination du taux sérique des IgE dans les affections dites atopiques. S'il est vrai que dans les pollinoses bien caractérisées, comme l'a montré Johansson (14), un pourcentage très élevé de sujets augmentent leur taux sériques d'IgE à la suite d'une exposition aigue à l'antigène, il n'en est pas de même pour d'autres formes d'affections allergiques. Considérant l'asthme bronchique, par exemple, des pourcentages très variables de valeurs élevées ont

été publiés, allant de 37 % (15) à 76 % (16) avec toutefois une majorité de rapports démontrant des valeurs de l'ordre de 50 % (17,18,19). Les raisons de cette large dispersion sont probablement multiples. Tout d'abord comme l'a démontré Waldmann (20), la demi-vie des IgE est très courte, de l'ordre de 2 - 3 jours. Dans le cas d'exposition allergénique intermittente, une normalisation rapide du taux sérique d'IgE peut survenir, donnant alors une image faussement basse.

Un autre facteur à considérer est la multiplicité et la complexité des traits caractéristiques de l'atopie, dont la capacité de former des anticorps IgE n'est que l'un d'eux.

Enfin il n'est pas exclu que le seuil de réponse des cellules cibles (basophiles, mastocytes) soit une mesure beaucoup plus réelle de la sensibilité du sujet que la détermination des molécules libres d'IgE. En effet la capacité de saturation des cellules cibles représente une zone non mesurable, probablement importante.

D'autre part nous avons été frappé par la présence fréquente de sommation de manifestations allergiques chez le même individu, avec une répercussion importante, sur le taux global des IgE sériques. Analysant une série de valeurs très élevées obtenues chez des sujets atopiques (>1000 u.i./ml) nous avons pu noter que dans 82 % de ces cas (31/40) il s'agissait de sujets présentant une pathologie combinée faite d'asthme, de rhinite allergique, d'allergie gastro-intestinale alimentaire et parfois de problèmes cutanés, confirmant les observations d'autres auteurs (19) (Table 4).

Il apparait donc de ces observations, que la synthèse d'IgE, en tant que marqueur de l'état d'atopie, est d'autant plus massive que l'atteinte atopique est plus généralisée. On ne comprend pas pourquoi dans ces conditions l'atteinte isolée d'un tissu (muqueuse nasale, bronchique, peau etc.) n'entraîne que rarement une extension généralisée des phénomènes atopiques à d'autres organes. Il est probable qu'une meilleure connaissance du rôle physiologique des IgE permettra de répondre, dans une certaine mesure, à ce genre de question.

Autres fonctions des IgE

IgE et parasites: Les parasitoses intestinales, particulièrement celles dues à des helminthes, entraînent habituellement une élévation souvent considérable du taux sérique de cette immunoglobuline, ceci indépendamment du status atopique du porteur. Il s'agit là probablement d'une fonction "physiologique" importante des IgE, pour laquelle nous ne disposons toutefois quère de documents chez l'homme. L'essentiel des connaissances acquises dans ce domaine provient d'expériences réalisées chez le rat, infesté avec un nématode "*Nippostrongylus brasiliensis*". En 1965 déjà, Urguhart et coll. (21) avaient noté que chez des animaux prétraités au moyen de l'antigène, le parasite restait maintenu dans la lumière de l'intestin, vraisemblablement retenu par un "barrage immunologique". Selon Mulligan et coll. (22), l'administration passive de serum hyperimmun accélère fortement le rejet du parasite par l'animal infesté. De plus le prétraitement de

l'animal par *B.pertussis*, dont on sait le rôle adjuvant dans la production des réagines, semble accélérer l'élimination du parasite (23). Enfin selon Murray et coll. (24), cette élimination, par le rat infesté, s'accompagne d'une intense activité des cellules mastocytaires intestinales avec pour conséquence une augmentation considérable de la perméabilité de la muqueuse aux macromolécules sériques. On ne voit pas très bien de quelle manière les anticorps IgE, incapables d'activer le complément, pourraient détruire directement les parasites intestinaux. En revanche, il est possible que les amines vasoactives, libérées des mastocytes par les complexes IgE - antigènes parasitaires, favorisent la pénétration dans la lumière intestinale d'anticorps IgG et IgM ainsi que d'enzymes diverses, capables de neutraliser la multiplication parasitaire. Il n'est pas exclu, enfin, que certaines substances, telles que l'héparine libérée des mastocytes ainsi que certains enzymes lysosomiaux dont on sait qu'ils possèdent un effet chimiotactique sur les macrophages, participent indirectement à l'élimination des parasites (25) (Table 5).

Il est regrettable que des études cliniques portant sur ce sujet n'aient pas été entreprises. On sait que dans les pays à endémie parasitaire, le taux des IgE sériques des populations est nettement plus élevé que dans des groupes correspondants des zones tempérées. C'est là un champs d'activité tout à fait désigné pour l'étude de cette importante fonction physiologique des IgE.

IgE et maladies à complexes immuns

Plusieurs travaux du groupe de Cochrane (26,27) ont montré que des basophiles de lapins immunisés agissent sur les plaquettes sanguines, en présence de l'antigène, en provoquant une aggrégation de ces éléments figurés et une libération de leur contenu en amines vaso-actives. Il s'agirait là d'une étape importante dans le processus de dépôt de complexes antigènes-anticorps dans les structures des vaisseaux sanguins. En effet, les amines vaso-actives pourraient préparer le lit extra-vasculaire dans lequel les complexes circulants pourraient venir se déposer, car le passage de ceux-ci à travers l'endothéliome vasculaire n'est possible que si les espaces intercellulaires sont considérablement agrandis.

Dans quelle mesure un tel processus est-il démontrable chez l'homme? Trois faits démontrés suggèrent que ceci est bien le cas. 1) Les basophiles humains libèrent leur histamine par action de complexes antigène-IgE. 2) Des leucocytes humains libèrent l'histamine de plaquettes de lapin en présence d'un antigène auquel ils sont sensibilisés. 3) Un facteur présentant toutes les caractéristiques du facteur activateur des plaquettes (PAF) du lapin a été obtenu à partir de leucocytes humains, riches en basophiles (28). Enfin chez des patients présentant des manifestations atopiques systémiques, particulièrement médicamenteuses, nous avons été frappé par la fréquente présence d'anticorps de type IgG et IgM ainsi que de manifestations du type de la maladie sérique (Table 6) (29).

IgE et déficits immunitaires

L'étude des déficits immunitaires a apporté des renseignements précieux au sujet des fonctions des immunoglobulines et lymphocytes T et B. Qu'en est-il des IgE?

Ammann et coll. (30) avaient rapporté il y a quelques années l'étude de quelques sujets totalement déficitaires en IgE dans des cas d'ataxie télangiectasie. Les auteurs notaient que plusieurs d'entre eux présentaient une tendance aux infections respiratoires chroniques et ceci d'autant plus qu'un déficit en IgA était présent. Des travaux récents de Waldmann et coll. (31) portant sur un nombre élevé de déficit en IgE semblent démontrer qu'il n'en est rien. En revanche, comme l'indique la Table 7, il n'est pas rare qu'un déficit de la synthèse des immunoglobulines majeures soit accompagné de taux très bas d'IgE sériques, qu'il s'agisse d'hypogammaglobulinémie congénitale acquise, ou de myélome. A l'opposé dans les affections thymo-dépendantes, telles la maladie de Hodgkin, le taux sérique des IgE est élevé (32). Nous avons pu confirmer cette observation non seulement dans la maladie de Hodgkin, mais aussi dans la candidiase généralisée et la sarcoïdose.

Ces dernières observations semblent confirmer la réalité d'un facteur thymique comme agent répresseur de la synthèse des IgE. Plus curieuses encore sont les observations faites dans le syndrome de Wiskott-Aldrich. Ces sujets présentent une thrombocytopénie, un eczéma et une tendance marquée aux infections. Ils sont

capables de synthétiser des immunoglobulines et leurs lymphocytes T répondent *in vitro* à la PHA. Toutefois ils ne peuvent que très faiblement synthétiser des anticorps spécifiques et ne peuvent que rarement positiver les tests cutanés aux antigènes thymo-dépendants. Ces sujets ont, selon Waldmann (32), des taux sériques très élevés d'IgE. Selon Bellanti (33), un déficit de la prise en charge de l'antigène par les macrophages ou d'une manière générale des cellules phagocytaires pourrait expliquer l'atopie. Or la plupart des auteurs sont actuellement d'accord pour admettre que l'anomalie majeure de Wiskott-Aldrich réside dans un déroulement anomal de la branche afférante de la réponse immune; probablement due à un défaut de l'activité des macrophages (antigen processing). La grande faiblesse de cette théorie est que, étudiée avec les moyens dont on dispose actuellement, la fonction immunitaire en générale ainsi que la fonction phagocytaire ne semblent pas perturbées chez les atopiques.

Production d'IgE, facteur héréditaire

La reconnaissance d'un facteur familial dans la transmission des maladies atopiques est un phénomène déjà ancien. C'est toutefois Coca qui, le premier, a tenté de circonscrire les différents aspects des maladies allergiques et de les grouper sous le nom de maladies atopiques. Dans un travail déjà ancien de Schwartz (34), le caractère familial était nettement affirmé pour l'asthme bronchique, le rhume des foins et la rhinite chronique ainsi que l'eczéma atopique. En revanche, des maladies

telles que l'urticaire, l'oedème angio-neurotique, les dermatoses de contact ainsi que les allergies gastro-intestinales n'étaient pas présentes avec une plus grande fréquence parmi les proches des asthmatiques que dans un groupe témoin non atopique. Il était à cette époque difficile d'établir des critères biologiques indiscutables, permettant de circonscrire l'atopie. La découverte de l'IgE, immunoglobuline supposée spécifique de l'atopie, n'a pas pour autant simplifié le problème. En effet comme nous l'avons vu précédemment, celle-ci restent parfaitement normales dans un pourcentage élevé de situations cliniques qu'on aurait préalablement, sans hésitation, considérées comme atopiques. Le problème est particulièrement parlant pour l'asthma bronchique. En effet, en dehors de l'asthme saisonnier, le taux sérique des IgE ne permet pas, dans beaucoup de cas, de trancher entre une étiologie atopique ou non atopique. Il s'agit là d'une affection hétérogène dans laquelle des facteurs génétiques de pénétrance variable et des facteurs acquis sont mélangés dans des proportions variables selon les cas, réalisant en apparence une multitude de tableaux pathogéniques (35).

Parmi les critères qui permettent d'individualiser la notion d'atopie, la voie d'administration de l'antigène est certainement importante. C'est ce qui démontrent les travaux du groupe de Salvaggio (36,37). La sensibilisation cutanée à de la ribonucléase purifiée est sensiblement la même chez des sujets non atopiques et atopiques. En revanche, lorsque cet antigène est présenté par voie nasale, ces derniers développent une sensibilisation nettement plus marquée. Toutefois, cette différence n'apparaît pas

avec l'hémocyanine qui est un antigène de haut poids moléculaire. La raison de cette discordance n'est pas connue. On a tenté de l'expliquer par un défaut de l'appareil immunologique exocrine IgA_s (38) sans toutefois fournir de démonstration convaincante. La seule différence démontrée, sur le plan de l'immunité humorale, est une augmentation significative des IgD sériques, chez les atopiques (39). En revanche, selon Schwartz et Buckley (40), 73 % des sujets présentant un déficit en IgA souffrent d'asthme et de rhinite allergique; toutefois une enquête de Brauch et coll. (41), conduite dans un large groupe d'enfants, ne semble pas confirmer cette relation.

Une autre caractéristique importante des asthmes et rhinites atopiques est la sensibilité diminuée des récepteurs bêta-adrénergiques, facteur mis en évidence par les travaux pionniers de Szentivanyi (42) dont les principales caractéristiques, récemment revues par Reed (43), sont indiquées dans la Table 8. Toutefois ce blocage adrénergique ne se retrouve guère dans l'eczéma atopique (44) et les allergies gastro-intestinales. Par conséquent, pour l'instant, cette caractéristique semble s'appliquer avec certitude aux allergies des voies respiratoires. On ne peut donc pas parler d'un facteur (probablement génétique) lié intrinsèquement à l'atopie. Il apparaît de plus en plus que la seule approche satisfaisante d'une définition de l'atopie réside dans l'étude du contrôle génétique de cette affection.

HL-A et atopie

Les premiers travaux démontrant un lien entre le système d'histocompatibilité et la production d'anticorps réaginaires sont dus à Levine et coll. (45), travaillant chez la souris. Ces auteurs ont montré que certaines souches pures sont bonnes productrices d'anticorps homocytotropiques, alors que d'autres sont incapables de les synthétiser. De plus, ces mêmes auteurs ont montré que le gène Ir (immune response) pour la production d'IgE était présent dans plusieurs familles d'atopiques. Dans ces familles, les sujets présentant des manifestations cliniques présentaient régulièrement une association du gène Ir avec quelques haplotypes HL-A particuliers.

Marsh et coll. (46) ont testé des patients allergiques à Ambrosia au moyen d'un antigène purifié de faible poids moléculaire (RA-5). Seuls 17 % des sujets allergiques répondirent à cet antigène. Dans tous ces derniers cas le groupe HL-A₇ était présent.

En contradiction avec ce travail, Desmons et coll. (47) ont récemment rapporté une étude de famille d'atopiques dans laquelle ils notent une diminution statistiquement significative des HL-A₇ et HL-A₃ et une augmentation nette de W₅ et W₁₅. De plus, ces deux derniers antigènes semblaient être aussi nettement plus fréquents dans l'eczéma allergique (47).

Ces éléments contradictoires nous ont incité à entreprendre une étude personnelle (48).

Matériel et méthodes

Les antigènes HL-A des loci A et B ont été déterminés chez 48 patients présentant une pollinose à la phléole, tous les sujets présentant des tests cutanés fortement positifs à un extrait commercial de cet antigène (Dome Lab., Lausanne). La parenté du premier degré de 11 d'entre eux, allergiques ou non, a également été testée, représentant 49 sujets supplémentaires.

Les critères de diagnostic utilisés pour la sélection des patients étaient les suivants: a) histoire typique de pollinose, b) test cutané positif pour la phléole, c) RAST test positif pour la phléole. Les contrôles ont consisté en 1765 donneurs de sang sains, vivant à Genève.

Investigations immunologiques

Le taux des IgE sériques ainsi que le test RAST ont été fait avec le radioimmunoassay Phadebas (Pharmacia, Uppsala, Suède).

Tests HL-A et typisation des lymphocytes B

Les antigènes HL-A ont été déterminés en utilisant la technique standard (NIH) de lymphocytotoxicité. 60 antisera, mono- ou bi-spécifiques, ont été utilisés détectant 11 spécificités au locus A et 15 au locus B. Des suspensions lymphocytaires de 20 sujets normaux et 16 cas de pollinoses ont été également testés avec une batterie de sera spécifiques pour des antigènes présents à la surface des lymphocytes B mais non des T. Une analyse préliminaire

indique que ces 60 seras détectent au moins 15 spécificités lymphocytaires B, toutes ségréguées avec les haplotypes HL-A.

Résultats

Les Tables 9 et 10 indiquent la fréquence des antigènes HL-A aux loci A et B chez les 48 patients et les contrôles. Bien que la fréquence des HL-A₁, A₁₁, A₂₉, A_{W30}, B₅ et B_{W21} soit augmentée par rapport aux contrôles, aucune de ces déviations n'est statistiquement significative. D'autres antigènes (A₂, A₃, A₉, B₇, B₁₂ et B_{W15}) sont mêmes fréquents parmi les patients, toutefois la différence n'est pas significative statistiquement.

Une comparaison a été établie entre le groupe des patients avec IgE élevées (>500 u.i./ml) et ceux ayant moins de 500 u.i. Dans le groupe à IgE basses, la fréquence de A₁ et de B₅ était de 37,5 %, alors que dans le groupe à IgE élevées, des valeurs de 18,5 % et 6,2 % étaient obtenues. Ces différences, toutefois, ne sont pas statistiquement significatives. La fréquence de B₈ était la même dans les 2 groupes. Toutefois, dans un groupe de 16 sujets allergiques à phléole, plus d'autres antigènes, B₈ était de 56,3 % ($P < 0,01$) et A₁ de 62,5 % ($P < 0,01$).

Parmi les 11 familles étudiées, il n'a pas été possible d'établir un lien entre les haplotypes HL-A, le taux sérique d'IgE et la sensibilité à phléole. Enfin les spécificités des antigènes lymphocytaires B ne diffèrent pas d'une manière significative dans les deux groupes de sujets (Table 11).

Discussion

Il n'a pas été possible dans cette étude, portant sur 11 familles, de mettre en évidence un lien entre les haplotypes HL-A et la prédisposition à développer des allergies. De plus parmi les 48 sujets allergiques à phléole, aucune association entre un HL-A particulier (locus A et B) et la sensibilité à phléole n'a pu être mise en évidence.

Le seul résultat significatif est la fréquence augmentée des HL-A₁ et B₈ chez les sujets présentant une polysensibilisation (phléole et poussière, moisissures, foin, etc.). Une même association a récemment été rapportée par Turner et coll. (49). On sait actuellement que l'antigène B₈ est associé avec les maladies auto-immunes spécifiques d'organes aussi que diverses situations caractérisées par une activité immunologique anormale. Ces divers résultats donnent la mesure de la complexité du problème. Il est probable que la production d'IgE est un élément nécessaire mais non suffisant au développement de manifestations atopiques. Il y a probablement une multiplicité de gènes régulateurs ou inhibiteurs qui interviennent dans la réponse des gènes Ir. Selon Bias (50) on peut envisager un mécanisme nécessitant au moins 4 loci, soit: a) un gène Ir contrôlant la reconnaissance de l'antigène au niveau des lymphocytes T, b) un gène contrôlant la synthèse des récepteurs Ig à la surface des cellules B, avec affinité pour un autogène spécifique, c) un gène contrôlant le taux basal de production d'IgE enfin, d) un gène capable de coder la spécificité anticorps. Comme la plupart des antigènes du commerce sont composés

de plusieurs déterminants, par exemple la phléole n'a pas moins de 3 antigènes avec spécificité IgE différentes (51), il est probable que plusieurs gènes Ig participent à une réponse immune de ce type. D'autre part, il n'est pas rare que des membres sains d'une famille d'allergiques, présentent des taux sériques élevés d'IgE et des tests cutanés positifs à de nombreux antigènes. Apparemment, pour qu'un sujet développe des manifestations atopiques, des facteurs autres que la réponse immune à IgE sont certainement impliqués. On peut envisager les conditions suivantes (Table 12): 1) le nombre de mastocytes, basophiles et éosinophiles disponibles, 2) le nombre de récepteurs spécifiques à IgE à la surface des cellules cibles, 3) la nature qualitative et quantitative des médiateurs vaso-actifs de l'inflammation allergique, 4) la sensibilité tissulaire aux médiateurs, 5) la réponse vasculaire, particulièrement en ce qui concerne l'équilibre des systèmes sympathiques et parasympathiques, 6) le substrat psychologique. Ces variables impliquent une action polygénique modulée par une multitude de facteurs génétiques et acquis.

Résumé et conclusions

Depuis quelques années la définition de l'atopie s'est peu à peu confondue avec le phénomène de production d'anticorps spécifiques de type IgE, en présence d'un antigène donné. Cette notion est à la fois juste et fausse. L'atopie, c'est vraisemblablement une manifestation immunologique qui implique dans la plupart des cas la synthèse accrue d'anticorps spécifiques IgE, avec fréquente

éosinophilie (52), mais c'est probablement encore beaucoup plus. Nous avons vu en effet que la production d'IgE fait partie de certains mécanismes physiologiques de protection, particulièrement anti-parasitaires. Or les patients porteurs de parasitoses intestinales, quoique ayant des taux élevés d'IgE, ne développent qu'exceptionnellement des manifestations de type atopiques. Il faut donc admettre que la production d'anticorps IgE n'est qu'une particularité, parmi beaucoup d'autres, permettant de caractériser l'atopie. Les études génétiques, rapportées ici, vont dans le sens de cette affirmation. Il est probable que de nombreux loci contrôlent la synthèse d'IgE et ceci dans un cadre physiologique. Ceux-ci variant selon la nature et la structure de l'antigène. Ceci n'est pas encore l'atopie. On peut considérer que, pour que se développe une manifestation atopique, d'autres parmi les facteurs mentionnés précédemment doivent être présents. C'est vraisemblablement parmi ces facteurs-là qu'il faudrait rechercher un véritable substrat génétique de l'atopie (53).

Enfin pour compliquer le problème, il faut encore inclure la notion de gènes inhibiteurs. On sait qu'après une longue période de désensibilisation parentérale, chez un atopique, la capacité de former des anticorps spécifiques IgE diminue notablement, au profit des anticorps IgG (54). Ceci représente vraisemblablement un exemple d'interaction entre groupe de gène, aboutissant à une modification du comportement clinique. Si l'on admet, par exemple, l'hypothèse d'un nombre anomal de sites de fixation de l'anticorps sur les cellules cibles ou éventuellement un seuil de dégranulation très bas, comme l'un des facteurs cruciaux de l'atopie, on comprend

fort bien qu'une raréfaction des anticorps IgE au profit des anticorps bloquants, puisse conduire à une amélioration clinique. Il ne semble donc pas indispensable d'invoquer une production anormale d'anticorps IgE pour justifier la définition de l'atopie.

Provisoirement la mesure du taux sérique d'IgE reste un instrument utile. Toutefois on peut espérer la découverte de facteurs plus spécifiques, permettant d'introduire un peu de clarté dans le domaine des maladies allergiques dites atopiques.

Table 1

Libération d'histamine d'une préparation concentrée de basophiles (env. 30 %) par un serum anti-IgE ou un antigène auquel les basophiles sont spécifiquement sensibilisés.

Agent libérateur	Histamine libérée (% du total*)
- Anti-IgE	
- 0,04 µgN/ml	74 %
- 0,4 "	52 %
- Phléole	
- 1000 PNU	36 %
- 100 "	21 %
- Penicilline-BSA	
- 500 µg/ml	28 %
- 50 "	14 %
- Contrôle (background)	6 %

* Moyenne de 5 expériences

Table 2

Distribution des plasmocytes producteurs d'IgE dans les tissus lymphoïdes humains.

Tissus lymphoïdes	Plasmocytes
Amygdales	+++
Vég. adénoïdes	+++
Bronches	++
T. pulmonaire	-
Rate	(+)
Ggs. sous-cutanés	(+)
Muqueuse intestinale	++
Plaques de Peyer	+
Moëlle osseuse	-

Table 3

Analyse de 12 cas de shock anaphylactiques, durant les 24 heures
qui ont suivi le début des symptômes.

Etiologie	% basophiles* dégranulés	No. Plaquettes	IgE sérique u.i./ml
Penicilline	86	134'000	600
Penicilline	70	162'000	320
Penicilline	64	113'000	215
Penicilline	63	94'000	294
Sulfamide	82	72'000	386
Fer i-v	90	61'000	159
Aminopyrine	94	122'000	190
Dextran	100	57'000	784
Insuline	91	82'000	335
Abeille	96	43'000	220
Abeille	92	119'000	412
Guêpe	74	143'000	160

* Examen pratiqué sur une préparation de basophiles concentrés.

Table 4

Effet des combinaisons de manifestations allergiques sur le
taux sérique des IgE. Sujets ayant tous des valeurs au-dessus
de 1000 u.i./ml.

Diagnostic	No. IgE > 1000 u.i.
- Asthme + all. g.-int. + all. cutanée	13 / 17
- Asthme + all. médic. + all. intestinale	8 / 9
- Asthme + rhinite + dermatoses atopiques	10 / 14

Table 5

Schéma de l'action anti-parasitaire des IgE (N.brasiliensis
chez le rat), on self-cure réaction *.

Antigènes parasitaires:

- Stimule formation IgE + IgG spec.
- Induit la prolifération des mastocytes
- Action de facteur X sur les parasites aux 7 - 10^e jour
- Libération massive d'antigènes solubles
- Dégranulation mastocytaire → amines vaso-actives
- Passage d'anticorps IgG et autres substances dans la lumière
- Elimination du parasite

* Adapté de K. Bloch (25).

Table 6

Présence d'anticorps* de type IgG dans des manifestations
allergiques médicamenteuses atopiques.

Manifestations cliniques	IgE spéc.*	IgG et IgM**
- Choc anaphylactique	25 / 28	23 / 28
- Urticaire	43 / 52	34 / 52
- Oedème de Quincke	30 / 46	20 / 46
- Allergie gastro-intestinale	21 / 40	31 / 40

* Déterminées par tests cutanés, radioimmunoassay ou P.C.A.

** Déterminées par hémagglutination ou co-précipitation.

Table 7

Concentration d'IgE sériques chez le sujet normal et dans
différents états de déficits immunitaires.

Groupes nosologiques	No. patients	95 % interv.	Val. moyennes ng/ml
Sujets normaux	164	10- 876	138
Hypogammagl.			
cong.* S-L	11	6- 14	9
" " * n-s-h	14	4- 18	9
" acquise*	26	1- 32	6
LLC*	21	0,5- 885	20
Waldenström*	14	0,6- 3779	46
Déficit IgE*	7	5- 14	8
Déficit IgA"	25	1- 1396	35
Ataxie tél.*	44	1- 122	12
Hodgkin*	20	27,8-32126	945
"	12	14- 7640	830
Sarcoidose	26	70- 4520	580
Candidiase	6	150- 7854	1120

* Ces résultats sont tirés de Waldmann (31).

Table 8

Arguments en faveur d'un bloc bêta-adrénergique dans l'asthme.

- Augmentation plus faible des sucres et lactates sanguins par l'épinéphrine.
- Même observation pour: l'éosinophilie, l'adénosine cyélique monophosphate et l'aggrégation des plaquettes à l'épinéphrine.
- Effet clinique favorable des bêta-stimulants.
- Effet bronchospastique des bêta-bloqueurs.

Table 9

Fréquence des antigènes HL-A dans la pollinose à phléole.

HL-A	<u>Locus A</u>			
	Contrôles (1765)		Patients (48)	
	No.	%	No.	%
A ₁	479	27	15	31
A ₂	822	47	16	33
A ₃	483	25	8	16
A ₉	425	24	8	16
A ₁₀	49	12	5	10
A ₁₁	222	13	10	21
A ₂₈	152	9	5	10
A ₂₉	140	8	7	15
AW ₃₀	90	5	5	10
AW ₃₁	29	2	0	0
AW ₃₂	136	8	3	6
Blank	312	18	10	21

AW₁₉

22%

31%

Table 10

Fréquence des antigènes HL-A dans la pollinose à phléole.

HL-A	<u>Locus B</u>			
	Contrôles (1765)		Patients (48)	
	No.	%	No.	%
B ₅	292	17	13	27
B ₇	424	24	8	16
B ₈	333	19	10	21
B ₁₂	506	29	9	19
B ₁₃	80	5	2	4
B ₁₄	92	5	4	8
B ₁₈	155	9	3	6
B ₂₇	136	8	4	8
BW ₁₅	221	13	4	8
BW ₁₆	139	8	2	4
BW ₁₇	131	7	3	6
BW ₂₁	106	6	6	13
BW ₂₂	102	6	4	8
BW ₃₅	344	20	11	23
BW ₄₀	168	10	5	10
Blank	259	14	8	17
Pas de déviation significative				

Table 11

Fréquence des réactions positives fournies par 14 des 60 sera anti-lymphocytes B, testés au moyen d'une population enrichie de lymphocytes provenant de 16 patients allergiques. Résultats comparés à ceux de 20 sujets non atopiques en bonne santé.

Serum	Associé à la spécificité	Patients allergiques	Contrôles sains
CHA	DW7 + DW6	8 / 16	8 / 20
BLO	BFF 1	2 / 16	0 / 20
SAN	DW4	7 / 16	10 / 20
ARL	KO	2 / 16	3 / 20
PIG	inconnu	6 / 16	2 / 20
CAL	DW1	1 / 16	2 / 20
LUG	DW5	3 / 16	2 / 20
NEU	inconnu	4 / 16	3 / 20
GON	DW2 + Ag	12 / 16	12 / 20
FAV	inconnu	2 / 16	1 / 20
MAR	inconnu	5 / 16	4 / 20
BIC	BFF	5 / 16	3 / 20
VIL	inconnu	3 / 16	5 / 20
COR	PO	5 / 16	9 / 20

Table 12

Facteurs génétiques, non liés à la production d'IgE, pouvant être incriminés dans la constitution du status atopiques.

1. Le nombre de cellules cibles disponibles
2. Le nombre de récepteurs IgE par cellule
3. La nature des médiateurs vaso-actifs
4. La sensibilité tissulaire aux médiateurs
5. La qualité de la réponse vasculaire aux médiateurs
6. Le bloc bêta-adrénergique
7. Le substrat psychologique

Bibliographie

1. Johansson S.G.O. & Bennich H.: Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 13:381, 1967.
2. Bennich H., Jshizaka K., Jshizaka T. & Johansson S.G.O.: Comparative antigenic study of IgE globulin and IgND. *J. Immunol.* 102:826, 1969.
3. Jshizaka K & Jshizaka T.: Identification of IgE antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 99:1187, 1967.
4. Johansson S.G.O.: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* II:951, 1967.
5. Jshizaka K., Jshizaka T. & Lee E.H.: Biological functions of the fragments of E-myeloma protein. *Immunochemistry* 7:687, 1970.
6. World Health Organization Expert Committee on Biological Standards. WHO Tech.Rep.Series 463, 1971.
7. Jshizaka T., Jshizaka K., Bennich H. & Johansson S.G.O.: Biological activities of aggregated immunoglobulin E. *J. Immunol.* 104:854, 1970.
8. Jshizaka T., Sian C.M. & Jshizaka K.: Complement fixation by aggregated IgE. *J. Immunol.* 108:848, 1972.
9. Jshizaka K., Tomioka H. & Jshizaka T.: Mechanism of passive sensitization. I. Presence of IgE and IgG molecules on human leucocytes. *J. Immunol.* 105:1459, 1970.
10. Jshizaka T., Jshizaka K. & Tomioka H.: Release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) by IgE-anti-IgE reactions on monkey mast cells. *J. Immunol.* 108: 513, 1972.

11. Parish W.E.: A human heat-stable anaphylactic or anaphylactoid antibody which may participate in pulmonary disorders. In: "Asthma" K.F. Austen and L.M. Lichtenstein edit. p.71. Academic Press. New York. 1973.
12. Jshizaka T., Sian C.M. & Jshizaka K.: Mechanisms of passive sensitization. III. Number of IgE molecules and their receptor sites on human basophil granulocytes. J. Immunol. 111:500, 1973.
13. Aas K.: The biochemical and immunological basis of bronchial asthma, p.80. Thomas, Springfield, Illinois, 1972.
14. Johansson S.G.O., Bennich H. & Berg T.: In vitro diagnostic of atopic allergy. III. Quantitative estimation of circulating IgE antibody by the radio-allergosorbent test. Int. Arch. Allergy 41:553, 1971.
15. Kumar L., Newcoms R.W., Jshizaka K., Middleton E. Jr. & Hornbrock M.M.: IgE level in sera of children with asthma. Pediatrics 47:848, 1971.
16. Henderson L.L., Swedlund H.A., Van Dellen R.G. & Gleich G.J.: Evaluation of IgE test in an allergy practice. J. Allergy Clin Immunol. 48:361, 1971.
17. Berg T & Johansson S.G.O.: IgE concentration in children with atopic diseases. Int. Arch. Allergy 36:219, 1969.
18. Juhlin L., Johansson S.G.O., Bennich H., Hogman C. & Thyresson N.: Immunoglobulin E in dermatoses. Levels in atopic dermatitis and urticaria. Arch. Dermatol. 100:12, 1969.
19. Havnen J., Amlic P.A., Hvatum M., Oseid S., Veggan T. & Aas K.: IgE concentration in allergic asthma in children. Arch. Dis. Child 48: 850, 1973.

20. Waldmann T.A.: Disorders of immunoglobulin metabolism. N.Engl. J.Med. 281:1170, 1969.
21. Urguhart G.M., Mulligan W., Eadie R.M. & Jennings F.W.: Immunological studies on *Nippostrongylus brasiliensis* infections in the rat: the role of local anaphylaxis. Exp.Parasit. 17:210, 1965.
22. Mulligan W., Urguhart G.M., Jennings F.W. & Neilson J.T.M.: Immunological studies on *Nippostrongylus brasiliensis* infection in the rat: the self-cure phenomenon. Exp. Parasit. 16: 341, 1965.
23. Barth E.E.E., Jarrett W.F.H. & Urguhart G.M.: Studies on the mechanism of the self-cure reaction in rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Immunol. 10:459, 1966.
24. Murray M., Jarrett W.F.H. & Jennings F.W.: Mast cells and macromolecular leak reaction. The influence of sex of rats infected with *N.brasiliensis*. Immunol. 21:17, 1971.
25. Bloch K.J.: The IgE system and parasitism: Role of mast cells, IgE and other antibodies in host response to primary infection with *N.brasiliensis*. In: "The biological role of the immunoglobulin E system". Jshizaka K. & Dayton D.H.N. edit. National Institute of Health. Washington, D.C., 1972.
26. Cochrane C.G. & Koffler D.: Immune complex disease in experimental animals and human beings. Adv. Immunol. 16:185, 1973.
27. Benveniste J., Henson P.M. & Cochrane C.G.: Leucocyte-dependant histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils and a platelet activating factor. J.Exp.Med. 136:1356, 1972.

28. Benveniste J. & Papoian R.: Platelets activating factor: Its release from human and rabbit leucocytes by a reaginic hypersensitivity mechanism. *Fed.Proc.* 31:748 (abs.), 1972.
29. Girard, J.P., Cattin S. & Cuevas M.: Immunological mechanism and diagnostic tests in allergic drug reactions. *Ann. Clin. Res.* 8:74, 1976.
30. Ammann A.J., Roth J. & Hong R.: Recurrent sinopulmonary infections, mental retardation and combined IgA and IgE deficiency. *J. Pediat.* 77:802, 1970.
31. Polmar S.H., Waldmann T.A. & Terry W.D.: IgE in immunodeficiency. *Amer. J. Path.* 69:499, 1972.
32. Waldmann T.A., Strober W., Polmar S.H. & Terry W.D.: IgE level and metabolism in immune deficiency diseases. In "The biological role of the immunoglobulin E system". Jshizaka K. & Dayton D.H. Jr. edit. p.247. National Institute of Health. Washington, D.C., 1972.
33. Bellanti J.A.: In "The biological role of immunoglobulin E system" p.259. Jshizaka K. & Dayton D.H. Jr. edit. National Institute of Health. Washington, D.C., 1972.
34. Schwartz M.: Heredity in bronchial asthma. A clinical and genetic study of 191 asthma probands and 50 probands with baker's asthma. *Acta Allergol.* 5:(suppl.II) 11, 1952.
35. Spector S.L. & Farr R.S.: A comparison of metacholine and histamine inhalation in asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 56:308, 1975.
36. Salvaggio J.E., Kayman H. & Leskowitz S.: Immunological response in atopic and normal individuals to aerosolized dextran. *J. Allergy* 38:31, 1966.

37. Salvaggio J.E., Castro-Murillo E. & Kindur V.: Immunological response of atopic and normal individuals to Keyhole Limpet hemocyanin. J. Allergy 44:344, 1969.
38. Waldmann T.A.: The role of the gastro-intestinal system in "Idiopathic hypoproteinemia". Gastroenterology 41:197, 1961.
39. Kohler P.F. & Farr R.S.: Quantitative comparison of immunoglobulins in atopic and non-atopic individuals: higher Gamma D levels in atopic sera. J. Allergy 39:311, 1967.
40. Schwartz D.P. & Buckley R.H.: Serum IgE concentration and skin reactivity to anti-IgE antibody in IgA deficient patients. N. Engl. J. Med. 284:513, 1971.
41. Brauch L.B., Nelson H.S. & Litpack R.: Serum IgA and delayed hypersensitivity skin tests in allergic patients. J. Allergy Clin. Immunol. 55:113, 1975.
42. Szentvanyi A.: The beta-adrenergic theory of the atopic abnormalities in bronchial asthma. J. Allergy 42:203, 1968.
43. Reed C.E.: The pathogenesis of asthma. Med. Clin. N. Amer. 58:55, 1974.
44. Norins A.L.: Atopic dermatitis. Ped. Clin. N. Amer. 18:801, 1971.
45. Levine B.B. & Vaz N.M.: Genetic control of reagin production in mice. Fed. Proc. 30:469, 1971.
46. Marsh D.G., Bias W.B. & Hsu S.H.: Association of HL-A₇ cross-reacting group with a specific reaginic antibody response in allergic man. Science 179:691, 1973.

47. Desmons F., Delmas-Marsalet Y., Gondemand J. & Defrenne C.: HL-A antigens and atopic dermatitis. *Allergol. Immunopath.* 4:29, 1976.
48. Jeannet M., Girard J.P., Varonier H.S., Mirimanoff P. & Joze P.: HL-A antigens in grass pollinosis. First Int. Congress on "HL-A antigens and diseases", Paris, July 1976.
49. Turner M.W., Brostoff J., Wells R.S. & Soothill J.F.: HL-A in eczema and hay-fever.
50. Bias W.B.: The genetic basis of asthma. In "Asthma" F.K. Austen & L.M. Lichtenstein, edit. p.39. Academic Press, New York, 1973.
51. Girard J.P., Berger F., Hampai M. & Heimlich E.M.: Purified low molecular weight fractions of Timothy pollen extracts: Immunochemistry and immunogenic activity in the monkey. *Immunochem* 12:545, 1975.
52. Girard J.P. & Cattin S.: Mesure du taux sérique d'IgE et diagnostic différentiel des éosinophilies isolées. *Rev. Franç. Allergol.* 14:135, 1974.
53. Ciba Foundation Study Group No. 38. "Identification of asthma". Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1971.
54. Junginger J.W. & Gleich G.J.: Seasonal changes in IgE antibodies and their relationship to IgG antibodies during immunotherapy for ragweed hay-fever. *J. Clin. Invest.* 52:1268, 1973.

